

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

**Existe uma relação entre a exposição pré-natal a drogas ilícitas e o consumo de substâncias na adolescência/início da idade adulta?**

Ana Raquel Fernandes Soares

## **TRABALHO FINAL**

### **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

**Existe uma relação entre a exposição pré-natal a drogas ilícitas e o consumo de substâncias na adolescência/início da idade adulta?**

Ana Raquel Fernandes Soares

**Orientado por:**

Prof. Doutor Samuel Filipe Gomes Pombo

# Índice

Resumo .....	2
Abstract.....	4
Abreviaturas e Acrónimos .....	5
Introdução .....	6
O consumo de substâncias na adolescência/início da idade adulta.....	6
Gravidez e desenvolvimento fetal.....	8
O consumo de drogas ilícitas na gravidez .....	9
Influência da exposição pré-natal a drogas ilícitas no futuro consumo de substâncias .....	10
Métodos .....	12
Resultados.....	13
Discussão .....	17
Conclusões.....	20
Agradecimentos .....	21
Bibliografia.....	22

## Resumo

**Introdução:** O consumo de substâncias na adolescência/início da idade adulta apresenta uma elevada prevalência e constitui um fator de risco para o desenvolvimento de Perturbações do Uso de Substâncias, tornando-se importante o conhecimento dos fatores contributivos deste consumo para uma intervenção precoce. Vários estudos, essencialmente pré-clínicos, têm apontado a exposição pré-natal a drogas ilícitas como um fator preditivo do consumo de substâncias na adolescência/início da idade adulta, porém a natureza da relação ainda não é bem compreendida.

**Objetivo:** Avaliar a possível relação entre a exposição pré-natal a drogas ilícitas e o consumo de substâncias na adolescência/início da idade adulta, através de uma revisão da literatura.

**Métodos:** Foi realizada uma pesquisa literária nas bases de dados *PubMed*, *SciELO* e *ScienceDirect*. Posteriormente foram selecionados os estudos que consideraram a exposição pré-natal a drogas ilícitas (à exceção do uso inadequado de fármacos), longitudinais (estudos de *cohort*), em cuja análise estatística foram consideradas possíveis covariáveis.

**Resultados:** Foram selecionados oito estudos. Os três estudos que avaliaram a exposição pré-natal a cannabis mostraram haver uma maior probabilidade de consumo desta substância na adolescência/início da idade adulta, tendo um deles estabelecido uma relação positiva entre essa exposição e o consumo futuro de qualquer droga ilícita. Três dos seis estudos que avaliaram a exposição pré-natal a cocaína mostraram que esta é um fator preditivo do consumo de substâncias pelos adolescentes, após o controlo de covariáveis. Os dois estudos que consideraram a exposição pré-natal a heroína não obtiveram uma relação significativa após ajuste com as covariáveis.

**Conclusões:** A exposição pré-natal a drogas ilícitas, particularmente a cannabis e cocaína, parece ter uma relação positiva significativa com o consumo de substâncias na adolescência/início da idade adulta. O aconselhamento e tratamento das mulheres que consomem substâncias psicoativas durante a gravidez devem ser uma prioridade clínica

e de saúde pública. São, no entanto, necessários mais estudos longitudinais sobre esta temática, que avaliem a exposição pré-natal a estas e outras drogas.

**Plavras-chave:** Exposição pré-natal a drogas, consumo de drogas na gravidez, consumo de substâncias na adolescência, consumo de substâncias no início da idade adulta.

## Abstract

**Introduction:** Substance use among adolescents and young adults presents high prevalence and constitutes a risk factor for Substance Use Disorder, so it becomes important to know the contributive factors of this use for early intervention. Several studies, most of them preclinical studies, suggest that prenatal illicit drug exposure is a predictive factor of substance use during adolescence and young adulthood, although the nature of this possible relation remains unclear.

**Objective:** To assess if there is a relation between prenatal illicit drug exposure and substance use during adolescence/young adulthood, through a literature review.

**Methods:** A literature search was performed using the engines *PubMed*, *SciELO* and *ScienceDirect*. There were selected the *cohort* studies that considered prenatal illicit drug exposure (excluding pharmacological drugs misuse) and whose statistic analyses included potential covariates.

**Results:** There were selected eight studies. The three studies that considered prenatal cannabis exposure showed a greater probability of use of this substance during adolescence/ young adulthood and one of them established a positive relation between prenatal cannabis exposure and future use of any illicit drug. Three of the six studies that evaluated prenatal cocaine exposure showed that it is a predictive factor of substance use by adolescents, after adjustment for covariates. The two studies that considered prenatal heroine exposure did not obtain a significant relation after adjustment for covariates.

**Conclusions:** Prenatal drug exposure, particularly to cannabis and cocaine, seems to be positively related with substance use during adolescence/ young adulthood. Counseling and treatment of women who use psychoactive drugs during pregnancy must be a clinical and public health priority. However, it is required further investigation with *cohort* studies that also evaluate prenatal exposure to other drugs.

**Keywords:** Prenatal drug exposure, drug use during pregnancy, drug use during adolescence, drug use during young adulthood.

## Abreviaturas e Acrónimos

AA – Afro-americana

$\beta$  – *adjusted correlation coefficient*

aHR – *adjusted hazard ratio*

aOR – *adjusted odds ratio*

C – Caucasiana

EPD – Exposição pré-natal a drogas

EP – Exposição pré-natal

EUA – Estados Unidos da América

IC – Intervalo de confiança

M – Masculino

$r$  – *correlation coefficient*

SNC – Sistema Nervoso Central

## Introdução

### O consumo de substâncias na adolescência/início da idade adulta

O consumo de substâncias engloba dez classes de drogas: álcool; cafeína; cannabis; alucinogénios; inalantes; opiáceos; sedativos, hipnóticos e ansiolíticos; estimulantes (anfetaminas e substâncias relacionadas, cocaína e outros); tabaco e outras (ou não conhecidas) substâncias <sup>1</sup>. Para uma mais fácil organização do presente trabalho, far-se-á a divisão das substâncias em: tabaco, álcool e drogas ilícitas - cannabis, cocaína, heroína, alucinogénios (LSD, PCP, NDMA), inalantes, metanfetaminas e uso inadequado de fármacos (sedativos, hipnóticos, ansiolíticos).

Nos Estados Unidos da América, de acordo com dados mais recentes do *National Survey on Drug Use and Health*, em 2015, as prevalências do consumo de álcool e tabaco foram, respetivamente, 22.7% e 11.6% nos jovens com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos e 75.5% e 43.8% nos jovens na faixa etária dos 18 aos 25 anos. Relativamente ao consumo de drogas ilícitas, registaram-se prevalências de 17.5% na faixa etária dos 12 aos 17 anos e de 37.5% dos 18 aos 25 anos. As drogas ilícitas mais consumidas são: cannabis (com uma prevalência de consumo de 12.6% entre os 12 e os 17 anos de idade e de 32.2% entre os 18 e os 25 anos de idade), alucinogénios (com uma prevalência de consumo de 2.1% entre os 12 e os 17 anos de idade e de 7.0% entre os 18 e os 25 anos de idade) e cocaína (com uma prevalência de consumo de 0.6% entre os 12 e os 17 anos de idade e de 5.4% entre os 18 e os 25 anos de idade) <sup>2</sup>.

Na Europa, de acordo com os dados mais recentemente apurados pelo *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*, a prevalência do consumo de drogas na faixa etária dos 15 aos 24 anos está compreendida entre: 16.3% e 87.9% relativamente ao álcool (58.3% em Portugal); 28.3% e 53.7% relativamente ao tabaco (28.3% em Portugal); 0.5% e 27.1% relativamente ao cannabis (5.8% em Portugal); 0% e 4.8% relativamente à cocaína (0.2% em Portugal); 3.6% e 30% relativamente a qualquer droga ilícita (5.8% em Portugal) <sup>3</sup>.



A prevalência do consumo de substâncias parece seguir um padrão relacionado com a idade: o início do consumo ocorre durante a adolescência e o pico da prevalência do consumo verifica-se no início da idade adulta <sup>4</sup>. A adolescência é um período de vulnerabilidade específica para o consumo de drogas devido à imaturidade do desenvolvimento neural <sup>5</sup>, ao desenvolvimento corrente da capacidade inibitória <sup>6</sup> e ao aumento natural de comportamentos de risco <sup>7</sup>.

A elevada prevalência do consumo de substâncias é preocupante uma vez que o início do consumo em idades jovens é um fator de risco para o desenvolvimento da Perturbação do Uso de Substâncias e a transição para a Perturbação é mais rápida naqueles que iniciaram o consumo mais cedo <sup>8,9</sup>. Além disto, o consumo precoce de substâncias está associado a taxas mais elevadas de comportamento antissocial, abandono escolar e comportamentos criminais <sup>10</sup>. A exposição a drogas na adolescência condiciona, ainda, um risco aumentado de desenvolvimento de problemas do foro neuropsicológico <sup>11</sup>.

O consumo de drogas ilícitas está entre os vários comportamentos de risco nocivos para a saúde praticados pelos adolescentes e representa um significativo problema de saúde pública <sup>12</sup>, tornando-se realmente importante conhecer os fatores de risco para o consumo de substâncias na adolescência/início da idade adulta, de modo a ser possível delinear estratégias de intervenção.

Vários fatores de risco para o consumo de substâncias na adolescência têm sido descritos. Dos fatores relacionados com o adolescente destacam-se: aumento da procura de atividades de risco <sup>13</sup>, comportamento agressivo <sup>14</sup>, perturbação de *deficit* de atenção/hiperatividade <sup>15</sup>, perturbação de *stress* pós-traumático <sup>16</sup> e insucesso escolar <sup>17</sup>. Dos fatores relacionados com o meio envolvente é de salientar: consumo de substâncias por familiares <sup>16</sup>, psicopatologia parental <sup>18</sup>, ambiente familiar não estruturado e/ou disrupção familiar <sup>19</sup>, práticas parentais pobres <sup>19</sup>, consumo de substâncias pelos pares <sup>20</sup> e exposição a violência física e/ou sexual <sup>16</sup>.

Há, ainda, referências sobre a existência de uma relação entre a exposição durante o período pré-natal a substâncias e o seu consumo na adolescência/início da idade adulta: a exposição pré-natal a álcool tem sido apontada como um fator de risco para o

consumo de substâncias pela população exposta <sup>18,21,22</sup>; também o consumo de tabaco durante a gravidez parece ser um fator preditivo do consumo de substâncias pela descendência <sup>18,23,24</sup>. Sobre a exposição no período pré-natal a drogas ilícitas e a sua relação com futuros consumos há menos investigação publicada e uma opinião pública menos consensual, no entanto são vários os estudos que apontam a possibilidade de uma relação positiva. Importa, assim, compreender a razoabilidade desta hipótese.

### Gravidez e desenvolvimento fetal

A placenta é considerada a barreira-chave entre a mãe e o feto, atuando como um órgão multifuncional responsável pelo fornecimento de nutrientes ao feto, pela eliminação de produtos da circulação fetal para a circulação materna e pela proteção contra substâncias potencialmente nocivas para o feto <sup>25,26</sup>. O desenvolvimento da placenta tem início imediatamente após a implantação do blastocisto <sup>26</sup>. Quando substâncias exógenas estão presentes na circulação materna – quer por contacto ambiental, por exposição ocupacional, por medicação ou por consumo de drogas de abuso – a extensão na qual esta exposição afeta o feto é determinada pelos processos de transporte e biotransformação da barreira placentária <sup>26</sup>. Apesar de uma elevada capacidade protetora por parte da placenta dada a presença de transportadores responsáveis pelo efluxo de substâncias, a placenta é uma barreira imperfeita e perturbações do ambiente materno e posteriores adaptações da função placentária podem torná-la ineficaz no fornecimento de um ambiente adequado para o desenvolvimento fetal bem como na proteção contra substâncias nocivas <sup>27</sup>. Dado o tempo e dosagem suficientes, a maioria das drogas consegue atravessar a barreira placentária e atingir a circulação fetal <sup>27</sup>.

O SNC fetal é particularmente vulnerável a alterações no ambiente materno-fetal <sup>27</sup>. As trajetórias do desenvolvimento inicial das vias neurais do Sistema Nervoso Central são geneticamente programadas e podem ser modificadas por mecanismos epigenéticos e influências ambientais <sup>28</sup>. Essas alterações podem exercer efeitos profundos sobre o neurodesenvolvimento e, potencialmente, persistir por toda a vida <sup>28</sup>.

A disposição macroscópica do SNC está quase completa na altura do nascimento <sup>28</sup>. No período neonatal, o córtex cerebral ostenta um complexo com um padrão de formação e apresentação dos giros semelhante ao do adulto, e na substância branca todas as conexões em larga escala apresentam já uma conformação que aparenta um elevado grau de desenvolvimento <sup>28</sup>. As vias neurais envolvidas nas funções primárias estão amplamente completas no SNC neonatal, enquanto vias neurais de grande ordem apresentam uma disposição fragmentada no período pós-natal precoce e continuam a maturação após o nascimento, sendo as vias envolvidas nos processos cognitivos mais intrincados as últimas a adquirirem a maturação completa <sup>28</sup>.

Assim, dada a possibilidade da transferência de substâncias psicoativas da circulação materna para a circulação fetal e o elevado grau de desenvolvimento do SNC durante o período fetal, depreende-se que seja possível que o consumo materno de substâncias durante a gravidez, entre as quais as drogas ilícitas, predisponha o SNC fetal a alterações semelhantes às verificadas no consumidor direto, facilitando futuros comportamentos de consumo de substâncias.

### O consumo de drogas ilícitas na gravidez

Por definição, as mulheres que continuam o consumo de substâncias psicoativas lícitas ou ilícitas durante a gravidez, mesmo em doses baixas, podem ser consideradas como tendo uma perturbação relacionada com o consumo de substâncias dado serem incapazes de descontinuar esse consumo apesar das potenciais consequências adversas para si e para os seus filhos <sup>29</sup>. Além disto, há evidência de que mães que consomem drogas durante a gravidez apresentam mais psicopatologia e a maioria continua o consumo depois do nascimento dos filhos <sup>18</sup>, condicionando assim uma envolvência multifatorial propícia ao desenvolvimento de uma conduta comportamental negativa por parte da descendência.

Nos EUA, a prevalência do consumo de drogas ilícitas em 2015 foi de 4.7% na população entre os 15 e os 44 anos de idade, sendo maior na população Afro-americana (7.8%) por comparação com a população caucasiana (3.8%). A droga ilícita mais consumida na gravidez é o cannabis, com uma prevalência de consumo de 3.4%,

seguida da cocaína (0.4%) e da heroína (0.2%); a prevalência de consumo de alucinogênicos e inalantes durante a gravidez será de 0.1% <sup>2</sup>.

### Influência da exposição pré-natal a drogas ilícitas no futuro consumo de substâncias

A exposição intrauterina a drogas e um contexto de educação infantil inadequado relacionado com dependência paterna de substâncias interagem mutuamente na afeção do desenvolvimento de sistemas reguladores (excitação, atenção e controlo inibitório) e contribuem para a desregulação do neurocomportamento da criança durante o desenvolvimento primário e adolescência <sup>4</sup>. Estas perturbações podem manifestar-se logo na primeira infância e seguir trajetórias de desenvolvimento adversas, levando potencialmente ao consumo de substâncias na adolescência e/ ou início da idade adulta <sup>4</sup>.

São vários os estudos pré-clínicos que demonstraram efeitos significativos da exposição pré-natal a drogas em regiões cerebrais envolvidas na regulação emocional, controlo motivacional e na vulnerabilidade à dependência durante a adolescência <sup>30</sup>.

Relativamente à EP a cannabis, verificou-se um impacto disruptivo do sistema canabinóide endógeno, condicionando um risco aumentado de problemas relacionados com a regulação emocional, que poderá aumentar a propensão para o consumo de drogas <sup>31,32</sup>. Foi, ainda, reportado que, em jovens entre os 18 e os 22 anos de idade submetidos a avaliação imagiológica por Ressonância Magnética funcional durante uma tarefa requerente de resposta inibitória, níveis aumentados de EP a cannabis estão associados a padrões específicos de atividade neural, sugerindo um impacto a longo termo dessa exposição no sistema neural envolvido na inibição da resposta <sup>33</sup>.

Rocha *et al.* foram os primeiros a comprovar, em 2002, que a exposição pré-natal a cocaína aumenta a probabilidade de desenvolver auto-consumo de cocaína durante a idade adulta e modula a vulnerabilidade para comportamentos de procura de cocaína, em modelos animais <sup>34</sup>. Mais tarde verificou-se, também com modelos animais, que a EP a cocaína causa alterações estruturais e funcionais no sistema dopaminérgico, que está relacionado com a dependência de drogas de abuso <sup>35,36</sup>. Estudos em jovens com

exposição *in útero* a cocaína identificaram, também, um risco aumentado de problemas relacionados com a atenção e impulsividade, sabidos como fatores de risco para o consumo de substâncias na adolescência/início de idade adulta <sup>37</sup>. Por outro lado, a exposição pré-natal a cocaína parece ter um impacto nas respostas neurais ao *stress*, possivelmente relacionado com efeitos no desenvolvimento da via cortico-estriado-límbica que serve o processamento de emoções e recompensas, condicionando, assim, um aumento do risco de procura e consumo de substâncias <sup>30,38</sup>, hipótese que Salzwedel *et al.* comprovaram, demonstrando, numa população com EPD, alterações específicas causadas pela cocaína na conectividade funcional entre a amígdala e o córtex pré-frontal e entre o tálamo e regiões anteriores do córtex <sup>39,40</sup>.

Relativamente aos efeitos a longo termo da EP a opiáceos, existem referências a aumento da impulsividade, perturbação da atenção e aumento de problemas comportamentais, não sendo, no entanto, possível atribuir claramente estes resultados à EP a opiáceos por oposição a fatores de envolvimento familiar e ambiental <sup>18</sup>.

Também em relação à EP a metanfetaminas, em estudos com modelos animais verificou-se que a exposição *in útero* a estas substâncias está relacionada com alterações neuroanatômicas específicas associadas a um aumento da impulsividade, compulsividade e motivação para a recompensa, fatores de risco para o desenvolvimento de dependência de substâncias <sup>41,42</sup>.

Se, por um lado, a investigação sobre a EP a álcool e/ou tabaco é vasta e os resultados convergentes no sentido da existência de uma relação positiva entre a exposição *in útero* a estas substâncias e o futuro consumo de substâncias na adolescência/início da idade adulta, por outro lado, há ainda pouca concordância em relação à possibilidade da exposição pré-natal a drogas ilícitas ser um fator preditivo do futuro consumo de substâncias e há necessidade de mais estudos sobre esta temática, alargados a drogas sobre as quais, até à data, a investigação é nula.

A investigação com modelos animais expostos a drogas ilícitas publicada até então, indica que, como adultos, são mais responsivos quer à mesma droga, quer a outras drogas psicoativas, o que sugere que o sistema de recompensa e comportamentos motivados por recompensa podem ser alterados pela exposição intrauterina de uma

forma que predispõe os animais a um aumento do autoconsumo de substâncias, independentemente da variabilidade genética, influências parentais ou outros fatores ambientais <sup>18</sup>.

Apesar de ser possível e relativamente fácil distinguir e controlar a maioria dos fatores confundidores nos estudos com animais sobre a influência da EPD no futuro consumo, o mesmo não é verdade na investigação com humanos. As crianças que foram expostas *in utero* a drogas estão em maior risco de influência sob fatores genéticos, familiares e ambientais interrelacionados que potencialmente desempenham um papel na predisposição para o desenvolvimento de trajetórias de desenvolvimento e comportamentais negativas <sup>18</sup>. A EPD pode ser um fator contributivo significativo independente, no entanto, os fatores pessoais, ambientais e familiares que podem ser confundidores dos efeitos da EPD têm de ser cuidadosamente considerados e avaliados durante a investigação sobre a relação entre a EPD e uma futura conduta comportamental negativa, como o consumo de substâncias.

Assim, é objetivo deste trabalho avaliar, através de uma revisão da literatura existente, a relação entre a exposição pré-natal a drogas ilícitas e o consumo de substâncias na adolescência/início da idade adulta.

## Métodos

Para a elaboração deste artigo de revisão foi realizada uma pesquisa literária nas bases de dados *PubMed*, *SciELO* e *ScienceDirect*. As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram: *prenatal/pregnancy drug exposure*; *prenatal/pregnancy cocaine exposure*; *prenatal/pregnancy cannabis exposure*; *prenatal/pregnancy opioids exposure*; *prenatal/pregnancy amphetamine exposure*; *prenatal/pregnancy hallucinogens exposure* e *adolescent drug use*. Foram selecionados apenas estudos que consideraram a exposição pré-natal a drogas ilícitas (à exceção do uso inadequado de fármacos), longitudinais (estudos de *cohort*), em cuja análise estatística foram consideradas possíveis covariáveis. Foram excluídos os estudos que consideraram apenas exposição pré-natal a outras substâncias como álcool e tabaco. Não foi imposta qualquer limitação em relação ao tamanho da amostra populacional, ao local onde decorreu o estudo ou à

data de publicação dos artigos pesquisados, dada a limitada investigação com as características antedescritas nesta área.

## **Resultados**

Seguindo a metodologia previamente descrita, foram encontrados oito artigos que cumpriram os critérios de inclusão supracitados, com publicação entre 2006 e 2015. As covariáveis consideradas por todos os estudos selecionados foram: conduta comportamental e escolar, problemas psicológicos e exposição a substâncias no caso dos adolescentes; história familiar de consumo de substâncias antes e depois do nascimento, patologia psiquiátrica dos cuidadores (depressão, ansiedade), ambiente familiar, tipo de relação com os familiares próximos, nível de educação dos cuidadores, estado socioeconômico da família, exposição a violência na família e na sociedade.

Dos artigos considerados, três avaliam a relação entre a EP a cannabis e o consumo de substâncias na adolescência ou início da idade adulta, seis avaliam a relação entre a EP a cocaína e o consumo de substâncias na adolescência e dois avaliam a relação entre a EP a heroína e o consumo de substâncias na adolescência. Não foram encontrados estudos, que cumprissem os critérios de seleção, que avaliassem a influência da EP a outras drogas ilícitas.

Sete dos estudos selecionados mostraram existir uma relação positiva entre a EPD e o consumo de substâncias na adolescência/início da idade adulta, mas apenas cinco obtiveram a mesma relação positiva significativa após o ajuste com as covariáveis consideradas.

Na *Tabela 1* encontram-se resumidos as características e os resultados dos estudos selecionados.

Autor (ano e país)	N	Idade (anos)	Gênero (M/F)	Exposição pré-natal e método de avaliação da exposição	Drogas consideradas nos resultados	Método de avaliação do consumo pelo adolescente	Resultado	Relação EPD – consumo de drogas na adolescência
Day <i>et al.</i> 2006 EUA <sup>43</sup>	563	14	47.6 – 49.6 % M	Exposição a cannabis Auto-relato	Cannabis	Auto- relato, análise de amostras biológicas (urina)	EPD foi marginalmente relacionada com o início do consumo e significativam ente relacionada com frequência do consumo de cannabis.	HR=1.14 (95% IC, p=0.04) para relação entre EP a cannabis e início do consumo de cannabis aHR=1.12 (95% IC, p=0.07) para relação entre EP a cannabis e início do consumo de cannabis OR=1.2 (95% IC, p=0.05) para relação entre EP a cannabis e a frequência do consumo de cannabis aOR=1.3 (95% IC, p=0.02) para relação entre EP a cannabis e a frequência do consumo de cannabis
Frank <i>et al.</i> 2011 EUA <sup>29</sup>	149	16	44 -54 % M	Exposição a cocaína e/ou cannabis (forte ≥ 2 vezes/semana, leve < 2 vezes/semana e nenhuma) Auto-relato e análise de amostras biológicas (urina e mecônio)	Qualquer droga ilícita e álcool	Auto- relato, análise de amostras biológicas (urina)	EPD foi relacionada com o início do consumo de qualquer droga ilícita.	aHR=2.19 (95% IC, p=0.03) para relação entre EP forte a cocaína e início do consumo de qualquer droga ilícita (excepto cannabis) aHR=1.40 (95% IC, p=0.42) para relação entre EP forte a cocaína e início do consumo de cannabis aHR=2.14 (95% IC, p=0.03) para relação entre EP leve a cannabis e início do consumo de qualquer droga ilícita (excepto cannabis) aHR=2.86 (95% IC, p=0.02) para relação entre EP leve a cannabis e início do consumo de cannabis
Delaney- Black <i>et al.</i> 2011 EUA <sup>37</sup>	316	14.5	49.5% M	Exposição predominanteme nte a cocaína e alguma a	Álcool, tabaco e drogas ilícitas	Análise de amostras biológicas (cabelo,	EPD foi relacionada com o consumo de	r=0.20 (p<0.001) para relação entre EP a cocaína e consumo de cocaína pelo adolescente β=0.18 (p<0.05) para relação entre EP a



				heroína Análise de amostras biológicas (urina, meconio), auto-relato, registros médicos e relato retrospectivo		suor, urina), auto-relato do adolescente e relato parental	cocaína.	cocaína e consumo de cocaína pelo adolescente Relação entre EP a heroína e consumo de cocaína pelo adolescente não significativa ( $p>0.05$ )
Warner <i>et al.</i> 2011 EUA <sup>12</sup>	263	12.5	44-50 % M	Exposição a cocaína Análise de amostras biológicas (urina) e auto-relato	Cocaína	Análise de amostras biológicas (cabelo), auto-relato do adolescente e relato parental	Sem evidência de relação entre EPD e consumo de cocaína na adolescência.	Modelo de estudo da relação entre EP a cocaína e consumo de cocaína pelo adolescente não significativo ( $p>0.05$ )
Lester <i>et al.</i> 2012 EUA <sup>44</sup>	903	16	50-52 % M	Exposição a cocaína Auto-relato e análise de amostras biológicas (meconio)	Álcool, tabaco e qualquer droga ilícita	Auto-relato	EPD foi relacionada inicialmente com o início do consumo de tabaco e drogas ilícitas (especificamente cannabis) mas não após ajuste com as covariáveis.	HR=1.46 (95% IC, $p<0.05$ ) para relação entre EP a cocaína e início do consumo de tabaco HR=1.39 (95% IC, $p<0.05$ ) para relação entre EP a cocaína e início do consumo de cannabis HR=1.49 (95% IC, $p<0.05$ ) para relação entre EP a cocaína e início do consumo de qualquer droga ilícita aHR= 0.9-1.1 (95% IC, $p<0.05$ ) para relação entre EP a cocaína e início do consumo de qualquer substância considerada
Richardson <i>et al.</i>	214	15.3	52% M	Exposição a cocaína (1º, 2º e	Tabaco, álcool e	Auto-relato	EPD foi relacionada	aHR=1.8 (95% IC, $p<0.05$ ) para relação entre EP a cocaína e início do consumo de

2013 EUA <sup>45</sup>				3º trimestres) Auto-relato	cannabis		com o início do consumo de álcool e de cannabis e com o consumo de cannabis no último ano.	álcool e de cannabis aOR=2.71 (95% IC, p=0.009) para relação entre EP a cocaína e consumo de cannabis no último ano
Wang <i>et al.</i> 2014 EUA <sup>46</sup>	134	14.2	50% M	Exposição a cocaína e/ou heroína (forte $\geq$ 2 vezes/semana, leve < 2 vezes/semana e nenhuma) Auto-relato e análise de amostras biológicas (urina)	Tabaco, álcool, cannabis e outras drogas ilícitas	Auto-relato e análise de amostras biológicas (urina)	EPD foi relacionada com o início do consumo de álcool e tabaco mas não após ajuste com as covariáveis. Sem relação com nível de exposição.	OR=3.07 (95% IC, p=0.034) para relação entre EPD e início do consumo de álcool e/ou tabaco Relação entre EPD e consumo de substâncias pelo adolescente após ajuste com covariáveis não significativa (p>0.05)
Sonon <i>et al.</i> 2015 EUA <sup>32</sup>	589	22.8	47% M	Exposição a cannabis Auto-relato	Cannabis	Auto-relato e análise de amostras biológicas (urina)	EPD foi relacionada com a frequência do consumo de cannabis.	aOR=1.22 (95% IC, p=0.019) para relação entre EP a cannabis e a frequência do consumo de cannabis

Tabela 1 - Resumo de oito estudos sobre relação entre a EPD e o consumo de substâncias na adolescência/ início da idade adulta

## Discussão

A presente revisão de literatura teve por objetivo averiguar se existe uma relação entre a exposição pré-natal a drogas ilícitas e o consumo de substâncias na adolescência/início da idade adulta.

Segundo o estudo de 2006 de Day *et al*, onde foi avaliada a possibilidade da exposição pré-natal a cannabis ser um fator preditivo do consumo dessa substância na adolescência, verificou-se a existência de uma relação marginalmente significativa para relação entre a exposição pré-natal cannabis e início do consumo desta substância pela descendência. Por outro lado, a exposição pré-natal mostrou-se significativamente relacionada com a frequência do consumo de cannabis, mesmo após o controle de covariáveis identificadas, tendo-se obtido uma probabilidade de consumo de cannabis 1.3 vezes maior pelos adolescentes cujas mães consumiram cannabis durante a gravidez, comparativamente com aqueles que não sofreram este tipo de exposição a esta substância.

Em 2011 Frank *et al.*, que estudaram a influência da exposição pré-natal não só a cannabis mas também a cocaína, relataram uma associação positiva significativa moderada a forte entre a exposição pré-natal forte (de duas ou mais vezes por semana) a cocaína e o início do consumo de qualquer substância ilícita (demonstrando-se uma probabilidade 2.19 vezes maior de consumo pelos jovens que sofreram esta exposição pré-natal). Mostraram, ainda, evidência sugestiva de uma associação positiva entre a exposição pré-natal leve (menos de duas vezes por semana) a cannabis e o início do consumo de substâncias ilícitas, mas não se verificou esta relação para uma exposição considerada forte. Também se evidenciou a existência de uma associação positiva entre a exposição leve a cannabis durante a gravidez e o início do consumo de cannabis na adolescência. A explicação para esta relação com um consumo leve de cannabis não é clara, no entanto, considerando que um dos critérios para classificação da exposição como forte foi a presença de um exame toxicológico da urina positivo no último mês de gravidez, pode ser que a exposição a cannabis num estágio inicial da gravidez confira um maior risco de consumo de substâncias na adolescência do que a exposição em estádios tardios <sup>29</sup>. Esta diferença pode, também, dever-se à existência de alguma covariável não considerada que a explique.

Delaney-Black *et al.*, referem também em 2011 a existência de uma relação positiva significativa entre a exposição pré-natal a cocaína e o consumo de cocaína pelo adolescente, mesmo após o controlo de covariáveis, não sendo, no entanto, uma relação forte. Neste estudo, a relação entre EP a heroína e consumo de cocaína pelo adolescente não se mostrou significativa.

Ao contrário das expectativas, os resultados do estudo de Warner *et al.* não suportam a existência de uma relação direta entre a exposição pré-natal a cocaína e o consumo de cocaína em idades precoces da adolescência (não houve diferença significativa na proporção de EPD entre o grupo com resultado toxicológico da análise do cabelo positivo e o grupo com resultado toxicológico da análise do cabelo negativo). Considerando que a maioria dos jovens do grupo com resultado toxicológico da análise do cabelo positivo apenas obtiveram este resultado num dos dois momentos de análise, parece que o uso de cocaína detetado representa experimentação e não uso regular <sup>12</sup>. Por outro lado, dada a idade precoce da avaliação (12 anos de idade) e uma vez que o consumo de substâncias tende a aumentar com a idade até ao início da idade adulta <sup>4</sup>, apenas a continuação longitudinal deste estudo permitiria perceber quais os jovens que consumirão regularmente cocaína.

Em 2012, um estudo de Lester *et al.* com uma grande população amostral (a maior entre os estudos apresentados) demonstrou a existência de uma relação positiva significativa entre a exposição pré-natal a cocaína e o consumo de tabaco e drogas ilícitas pelos adolescentes expostos. No entanto esta relação não se verificou após o ajuste com as covariáveis.

Por outro lado, Richardson *et al.* demonstraram, no ano seguinte, que os adolescentes expostos no período pré-natal a cocaína apresentam uma probabilidade quase dobrada de iniciar o consumo de álcool e cannabis em relação aos adolescentes que não sofreram esta exposição, mesmo após o ajuste com as covariáveis. Foi ainda demonstrada uma probabilidade de consumo de cannabis aos 15 anos pelos adolescentes que sofreram exposição pré-natal a cocaína de quase três vezes mais em relação à probabilidade desse consumo por adolescentes não expostos. No entanto, este estudo apenas conseguiu demonstrar que o consumo de cocaína no primeiro trimestre de gravidez é um fator preditivo do consumo de substâncias na adolescência, não se tendo verificado uma

relação significativa com a exposição a cocaína durante os segundo e terceiro trimestres <sup>45</sup>.

Em 2014, Wang *et al.* também verificaram uma relação positiva muito significativa entre a EP a cocaína e/ou heroína e o início do consumo de álcool e tabaco, mas não de cannabis, pelos adolescentes. No entanto, após análise com as covariáveis consideradas, a relação não se mostrou significativa.

O estudo mais recente sobre esta temática é de Sonon *et al.* que demonstrou que a EP a cannabis é um fator preditor da frequência do consumo de cannabis no início da idade adulta, considerando as covariáveis identificadas.

Todos os estudos cujos resultados são apresentados mostram-se relevantes pelo controlo dos fatores previamente identificados que são preditores do consumo de substâncias na adolescência/início da idade adulta e que podem, portanto, influenciar os resultados - covariáveis.

É de salientar, no entanto, a existência de algumas limitações, nomeadamente a pequena dimensão das amostras em vários estudos, o facto de serem todos do mesmo país, a quase homogeneidade das amostras populacionais quanto a raça e estado socioeconómico, a possibilidade de existência de covariáveis significativas que não tenham sido consideradas (como, por exemplo, fatores genéticos referidos por alguns autores). É ainda de notar que apenas dois estudos têm em conta o grau de exposição pré-natal (exposição forte ou leve), podendo este fator influenciar os resultados. Deve ainda ser tido em consideração o facto de frequentemente o uso de cocaína (a substância cuja EP é avaliada na maioria dos estudos) não ser identificado na análise de amostras biológicas devido ao curto período em que é possível essa deteção <sup>45</sup>. Seria ainda importante estudar se o período em que ocorreu a exposição pré-natal condiciona o resultado; apenas um estudo avaliou a exposição considerando três períodos diferentes, os três trimestres da gravidez.

A maioria dos estudos apresentados não avaliam se o consumo pelos adolescentes/jovens adultos representa um consumo esporádico ou regular, sendo necessários estudos que continuem um seguimento mais alargado da amostra

populacional para estabelecer ou não uma relação entre a exposição pré-natal a drogas ilícitas e a perturbação de consumo de substâncias.

São necessários mais estudos longitudinais sobre esta temática que abranjam a EP também a outras drogas ilícitas, estudos esses que devem primar pelo controlo dos fatores confundidores, por uma maior diversidade amostral e pela avaliação do grau de EP e do posterior consumo de substâncias.

## **Conclusões**

Após análise dos resultados verifica-se, assim, que a maioria dos estudos apresentados estabelece uma relação positiva significativa entre a EPD e o consumo de substâncias na adolescência/início da idade adulta. Os três estudos que avaliaram a EP a cannabis mostraram haver uma maior probabilidade de consumo de cannabis pelos adolescentes/jovens adultos que sofreram exposição pré-natal a esta substância tendo um deles estabelecido, ainda, relação entre essa exposição e o consumo futuro de qualquer droga ilícita. Três dos estudos que avaliaram a EP a cocaína mostraram que esta é um fator preditivo do consumo de substâncias pelos adolescentes, nomeadamente álcool e drogas ilícitas (particularmente cannabis e cocaína), mesmo após o controlo de covariáveis; outros dois estabeleceram esta relação mas não após o controlo de covariáveis. Os dois estudos que consideraram a EP a heroína não obtiveram uma relação significativa entre esta exposição e o futuro consumo de substâncias pelos adolescentes, após ajuste com as covariáveis.

Assim a exposição pré-natal a drogas ilícitas, particularmente a cannabis e cocaína, parece ter uma relação positiva significativa com o consumo de substâncias na adolescência/início da idade adulta, sendo mesmo um fator preditor desse consumo.

O aconselhamento e tratamento das mulheres que consomem substâncias psicoativas durante a gravidez devem ser uma prioridade clínica e de saúde pública. As grávidas e os cuidadores devem ser alertados de que a exposição pré-natal a cocaína pode ter importantes efeitos a longo prazo no uso de drogas pelos seus filhos e a abordagem no tratamento do consumo de substâncias na adolescência/início da idade adulta deve ter em consideração o efeito a longo prazo da exposição pré-natal a drogas ilícitas.

## **Agradecimentos**

Ao Prof. Doutor Samuel Filipe Gomes Pombo pela constante disponibilidade e prontidão no acompanhamento e orientação deste Trabalho Final de Mestrado.

Aos meus Pais, Irmãs, Avós e demais familiares.

Aos meus Amigos.

Ao Tiago.

## Bibliografia

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Arlington (2013). doi:10.1176/appi.books.9780890425596.744053
2. Nsduh. Results from the 2015 national survey on drug use and health: detailed tables. *Subst. Abus. Ment. Heal. Serv. Adm. Cent. Behav. Heal. Stat. Qual.* (2016).
3. Statistical Bulletin 2016 | [www.emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu). Available at: <http://www.emcdda.europa.eu/data/stats2016>. (Accessed: 29th January 2017)
4. Parolin, M., Simonelli, A., Mapelli, D., Sacco, M. & Cristofalo, P. Parental substance abuse as an early traumatic event. Preliminary findings on neuropsychological and personality functioning in young drug addicts exposed to drugs early. *Front. Psychol.* 7, 1–15 (2016).
5. Chambers, R. A. & Potenza, M. N. Neurodevelopment, impulsivity, and adolescent gambling. *J. Gambl. Stud.* 19, 53–84 (2003).
6. Best, J. R., Miller, P. H. & Jones, L. L. Executive functions after age 5: Changes and correlates. *Dev. Rev.* 29, 180–200 (2009).
7. Steinberg, L. A social neuroscience perspective on adolescent risk-taking. *Dev. Rev.* 28, 78–106 (2008).
8. Behrendt, S., Wittchen, H.-U., Höfler, M., Lieb, R. & Beesdo, K. Transitions from first substance use to substance use disorders in adolescence: Is early onset associated with a rapid escalation? *Drug Alcohol Depend.* 99, 68–78 (2009).
9. Lynskey, M. T. *et al.* Escalation of drug use in early-onset cannabis users vs co-twin controls. *JAMA* 289, 427–33 (2003).
10. Fergusson, D. M., Boden, J. M. & Horwood, L. J. The developmental antecedents of illicit drug use: Evidence from a 25-year longitudinal study. *Drug Alcohol Depend.* 96, 165–177 (2008).



11. Tapert, S. F., Granholm, E., Leedy, N. G. & Brown, S. A. Substance use and withdrawal: neuropsychological functioning over 8 years in youth. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 8, 873–83 (2002).
12. Warner, T. D., Behnke, M., Eyler, F. D. & Szabo, N. J. Early adolescent cocaine use as determined by hair analysis in a prenatal cocaine exposure cohort. *Neurotoxicol. Teratol.* 33, 88–99 (2011).
13. Wu, P., Liu, X. & Fan, B. Factors associated with initiation of ecstasy use among US adolescents: Findings from a national survey. *Drug Alcohol Depend.* 106, 193–198 (2010).
14. Korhonen, T. *et al.* Role of individual, peer and family factors in the use of cannabis and other illicit drugs: A longitudinal analysis among Finnish adolescent twins. *Drug Alcohol Depend.* 97, 33–43 (2008).
15. Elkins, I. J., McGue, M. & Iacono, W. G. Prospective Effects of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Conduct Disorder, and Sex on Adolescent Substance Use and Abuse. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 1145 (2007).
16. Kilpatrick, D. G. *et al.* Risk factors for adolescent substance abuse and dependence: data from a national sample. *J. Consult. Clin. Psychol.* 68, 19–30 (2000).
17. Henry, K. L. Academic achievement and adolescent drug use: an examination of reciprocal effects and correlated growth trajectories. *J. Sch. Health* 80, 38–43 (2010).
18. Glantz, M. D. & Chambers, J. C. Prenatal drug exposure effects on subsequent vulnerability to drug abuse. *Dev. Psychopathol.* 18, 893–922 (2006).
19. Hayatbakhsh, M. R. *et al.* Early Childhood Predictors of Early Substance use and Substance use Disorders: Prospective Study. *Aust. New Zeal. J. Psychiatry* 42, 720–731 (2008).
20. von Sydow, K., Lieb, R., Pfister, H., Höfler, M. & Wittchen, H.-U. What predicts

- incident use of cannabis and progression to abuse and dependence? A 4-year prospective examination of risk factors in a community sample of adolescents and young adults. *Drug Alcohol Depend.* 68, 49–64 (2002).
21. Baer, J. S., Sampson, P. D., Barr, H. M., Connor, P. D. & Streissguth, A. P. A 21-year longitudinal analysis of the effects of prenatal alcohol exposure on young adult drinking. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 377–85 (2003).
  22. Streissguth, A. P. *et al.* Risk factors for adverse life outcomes in fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 25, 228–38 (2004).
  23. Brennan, P. A., Grekin, E. R., Mortensen, E. L. & Mednick, S. A. Relationship of maternal smoking during pregnancy with criminal arrest and hospitalization for substance abuse in male and female adult offspring. *Am. J. Psychiatry* 159, 48–54 (2002).
  24. Porath, a. & fried, P. Effects of prenatal cigarette and marijuana exposure on drug use among offspring. *Neurotoxicol. Teratol.* 27, 267–277 (2005).
  25. Joshi, A. A. *et al.* Placental ABC Transporters: Biological Impact and Pharmaceutical Significance. *Pharm. Res.* 33, 2847–2878 (2016).
  26. Al-Enazy, S., Ali, S., Albekairi, N., El-Tawil, M. & Rytting, E. Placental control of drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* (2016). doi:10.1016/j.addr.2016.08.002
  27. Goasdoué, K., Miller, S. M., Colditz, P. B. & Björkman, S. T. Review: The blood-brain barrier; protecting the developing fetal brain. *Placenta* (2016). doi:10.1016/j.placenta.2016.12.005
  28. Keunen, K., Counsell, S. J. & Benders, M. J. N. L. The emergence of functional architecture during early brain development. *Neuroimage* (2017). doi:10.1016/j.neuroimage.2017.01.047
  29. Frank, D. A. *et al.* Adolescent initiation of licit and illicit substance use: Impact of intrauterine exposures and post-natal exposure to violence. *Neurotoxicol. Teratol.* 33, 100–9 (2011).

30. Yip, S. W., Lacadie, C. M., Sinha, R., Mayes, L. C. & Potenza, M. N. Prenatal cocaine exposure, illicit-substance use and stress and craving processes during adolescence. *Drug Alcohol Depend.* 158, 76–85 (2016).
31. Wu, C.-S., Jew, C. P. & Lu, H.-C. Lasting impacts of prenatal cannabis exposure and the role of endogenous cannabinoids in the developing brain. *Future Neurol.* 6, 459–480 (2011).
32. Sonon, K. E., Richardson, G. A., Cornelius, J. R., Kim, K. H. & Day, N. L. Prenatal marijuana exposure predicts marijuana use in young adulthood. *Neurotoxicol. Teratol.* 47, 10–15 (2015).
33. Smith, A. M., Fried, P. A., Hogan, M. J. & Cameron, I. Effects of prenatal marijuana on response inhibition: an fMRI study of young adults. *Neurotoxicol. Teratol.* 26, 533–542 (2004).
34. Rocha, B. A., Mead, A. N. & Kosofsky, B. E. Increased vulnerability to self-administer cocaine in mice prenatally exposed to cocaine. *Psychopharmacology (Berl)*. 163, 221–229 (2002).
35. Harvey, J. A. Cocaine effects on the developing brain: current status. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 27, 751–64 (2004).
36. Glatt, S. J., Trksak, G. H., Cohen, O. S., Simeone, B. P. & Jackson, D. Prenatal cocaine exposure decreases nigrostriatal dopamine release in vitro: effects of age and sex. *Synapse* 53, 74–89 (2004).
37. Delaney-Black, V. *et al.* Prenatal and postnatal cocaine exposure predict teen cocaine use. *Neurotoxicol. Teratol.* 33, 110–119 (2011).
38. Yip, S. W. *et al.* Prenatal Cocaine Exposure and Adolescent Neural Responses to Appetitive and Stressful Stimuli. *Neuropsychopharmacology* 39, 1–11 (2014).
39. Salzwedel, A. P. *et al.* Prenatal Drug Exposure Affects Neonatal Brain Functional Connectivity. *J. Neurosci.* 35, 5860–5869 (2015).
40. Salzwedel, A. P., Grewen, K. M., Goldman, B. D. & Gao, W. Thalamocortical

functional connectivity and behavioral disruptions in neonates with prenatal cocaine exposure. *Neurotoxicol. Teratol.* 56, 16–25 (2016).

41. Lloyd, S. A. *et al.* Prenatal exposure to psychostimulants increases impulsivity, compulsivity, and motivation for rewards in adult mice. *Physiol. Behav.* 119, 43–51 (2013).
42. Šlamberová, R. *et al.* Do prenatally methamphetamine-exposed adult male rats display general predisposition to drug abuse in the conditioned place preference test? *Physiol. Res.* 61 Suppl 2, S129-38 (2012).
43. Day, N. L., Goldschmidt, L. & Thomas, C. A. Prenatal marijuana exposure contributes to the prediction of marijuana use at age 14. *Addiction* 101, 1313–1322 (2006).
44. Lester, B. M. *et al.* Neurobehavioral disinhibition predicts initiation of substance use in children with prenatal cocaine exposure. *Drug Alcohol Depend.* 126, 80–6 (2012).
45. Richardson, G. A., Larkby, C., Goldschmidt, L. & Day, N. L. Adolescent initiation of drug use: effects of prenatal cocaine exposure. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 52, 37–46 (2013).
46. Wang, Y. *et al.* Prenatal drug exposure, behavioral problems, and drug experimentation among African-American urban adolescents. *J. Adolesc. Health* 55, 423–31 (2014).